

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) **公開特許公報 (A)**

(11)特許出願公開番号

特開2001-131071

(P2001-131071A)

(43)公開日 平成13年5月15日 (2001.5.15)

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>  
A 61 K 31/546  
A 61 P 31/04  
C 07 D 501/24

識別記号

F I  
A 61 K 31/546  
A 61 P 31/04  
C 07 D 501/24

テ-マコ-ド\*(参考)  
4 C 0 7 5  
4 C 0 8 6

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 7 頁)

(21)出願番号 特願平11-309894

(22)出願日 平成11年10月29日 (1999.10.29)

特許法第30条第1項適用申請有り 1999年9月13日～9月16日 開催の「Journal of Pharmacy and Pharmacology 136th British Pharmaceutical Conference Science Proceedings」において文書をもって発表

(71)出願人 000006091

明治製薬株式会社  
東京都中央区京橋2丁目4番16号

(72)発明者 太田 真人

神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製薬株式会社薬品総合研究所内

(72)発明者 戸塚 裕一

千葉県千葉市花見川区武石町1-1392-102

(72)発明者 小口 敏夫

千葉県船橋市田喜野井1-25-17-203

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 非晶質および非晶質を含有する医薬組成物

(57)【要約】

【課題】 添加物を含まない非晶質セフジトレン ピボキシルを提供する。

【解決手段】 有機溶媒沈殿法、噴霧乾燥法、凍結乾燥法、粉碎法などの方法により、添加物を含まず、溶解性に優れた非晶質セフジトレン ピボキシルを得る。本発明の非晶質セフジトレン ピボキシルは添加剤を含有していないので、所望する量と種類の賦形剤、結合剤、崩壊剤、着色剤などを用いて、経口投与用の医薬組成物とすることが可能である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 実質的にセフジトレン ピボキシルのみからなる非晶質セフジトレン ピボキシル。

【請求項2】 臭化カリウム錠剤法による赤外吸収スペクトルにおいて、 $1749\text{ cm}^{-1}$ 付近にピークを有することを特徴とする請求項1記載の非晶質セフジトレンピボキシル。

【請求項3】 25°Cの1%のヒドロキシプロピルセルロース含有プリントン・ロビンソン緩衝液(pH4.0～7.0)に対し、4.0～8.0μg/mlの溶解量を示すことを特徴とする請求項1、2いずれか1項記載の非晶質セフジトレンピボキシル。

【請求項4】 セフジトレン ピボキシル溶液を低溶解性有機溶媒で沈殿することにより得られた請求項1～3いずれか1項記載の非晶質セフジトレン ピボキシル。

【請求項5】 セフジトレン ピボキシルの酢酸エチル溶液をイソプロピルエーテルで沈殿することにより得られた請求項4記載の非晶質セフジトレン ピボキシル。

【請求項6】 セフジトレン ピボキシル溶液を噴霧乾燥することにより得られた請求項1～3いずれか1項記載の非晶質セフジトレン ピボキシル。

【請求項7】 セフジトレン ピボキシル溶液を凍結乾燥することにより得られた請求項1～3いずれか1項記載の非晶質セフジトレン ピボキシル。

【請求項8】 結晶セフジトレン ピボキシリを粉碎することにより得られた請求項1～3いずれか1項記載の非晶質セフジトレン ピボキシリ。

【請求項9】 昇温速度10℃/分における示差走査熱量曲線において、140℃付近に発熱ピークを有することを特徴とする請求項8記載の非晶質セフジトレン・ビポキシリ

【請求項10】 請求項1～9いずれか1項記載の非晶質セフジトレン ピボキシルを含有する経口投与用の医薬組成物

### 【発明の詳細な説明】

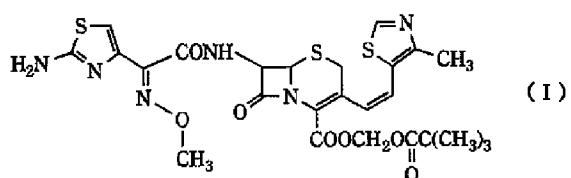
【0001】

【発明が属する技術分野】本発明は非晶質セフジトレンピボキシル、および非晶質セフジトレンピボキシルを含有する経口投与用の医薬組成物に関する。

[0003]

【従来の技術】次式 (1)

### 【化1】



で示されるセフジトレン ピボキシル (Cefditoren pivoxil) は、広域抗菌スペクトルを有する抗生物質セフジ

トレン ([6R-[3(Z),6 $\alpha$ ,7 $\beta$ (Z)]]-7-[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino)-3-[2-(4-methyl-5-thiazolyl)ethenyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid) の経口吸収性を賦与することを目的として、その4位カルボン酸にピバロイルオキシメチル基をエステル結合させた新規なプロドラッグ ([6R-[3(Z),6 $\alpha$ ,7 $\beta$ (Z)]]-7-[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino)-3-[2-(4-methyl-5-thiazolyl)ethenyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid (2,2-dimethyl-1-oxopropanoyl)methyl ester) である。セフジトレン ピボキシルは毒性が低く、かつ極めて広範囲な抗菌スペクトラムを有する経口剤として、グラム陽性菌あるいはグラム陰性菌によって引き起こされる疾病的治療ならびに予防に極めて優れていることが知られている（特公平3-64503、US4839350、EP175610）。

【0003】また、セフジトレン ピボキシルの結晶は高純度であり、熱安定性が高く、また高い湿度の条件下で保存しても充分に安定である利点を有するが(WO98/12200)、他方、水に対する溶解度が低いので、それ自体では経口投与に用いるのはあまり適当ではなかった。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】一般的に、水に難溶性の医薬化合物の場合は、その溶解度または溶解速度が生体内での該化合物の吸収に大きく影響することが知られている。そのため、難水溶性の医薬化合物の溶解性を改善する方法が多く報告されており、その医薬化合物を非晶性物質に変えて利用し、溶解性を向上させるのもその一つである。非晶性物質は、対応する結晶性物質よりも溶解に必要なエネルギーが小さいため溶解性が大きいことが知られている。それ故セフジトレン・ビポキシルの難水溶性である結晶性物質を、水溶性の高い非晶性物質に転換すると、治療上の有効性を充分に発揮できることが期待される。

【0005】セフジトレン ピボキシルの難水溶性である結晶性物質を、水溶性の高い非晶性物質に転換する方法としては、WO99/34832記載の方法が報告されている。すなわち、結晶セフジトレン ピボキシルを水溶性の高分子添加剤を含有する酸性水溶液に溶解し、この酸性水溶液を中和してセフジトレン ピボキシルと水溶性高分子添加剤とを共沈殿させた後に、採取、洗浄、乾燥する方法である。この方法によれば、水に対して高い溶解性を持ち、かつ、高い熱安定性を持つ非晶質セフジトレン

ピボキシルと、水溶性高分子添加剤(0.5~5%)との均質な混合物から構成された固体粒子からなる黄色粉末状組成物が得られる。しかし、この方法は添加剤として必ず水溶性の高分子を必要とし、その結果得られるのは非晶質セフジトレーン-ピボキシルと、水溶性高分子添加剤との均質な混合物であった。また多くの工程を経る必要があり、工程管理と時間を要する等、多くの残された

課題があった。

#### 【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、セフジトレン ピボキシルを水溶性の高い非晶性物質に転換する課題を解決する為、更に鋭意研究を重ねた。その結果、各種方法により添加剤を含まない非晶質セフジトレン ピボキシルが得られることが判明した。また、得られた非晶質セフジトレン ピボキシルを用いて吸収性の高い経口投与用の医薬組成物が得られることを見出し、これに基づき本発明を完成するに至った。

#### 【0007】すなわち本発明は

<1> 実質的にセフジトレン ピボキシルのみからなる非晶質セフジトレンピボキシル  
 <2> 真化カリウム錠剤法による赤外吸収スペクトルにおいて、1749 cm<sup>-1</sup>付近にピークを有することを特徴とする<1>記載の非晶質セフジトレン ピボキシル  
 <3> 25°Cの1%のヒドロキシプロピルセルロース含有プリントン・ロビンソン緩衝液(pH4.0~7.0)に対し、4.0~8.0 μg/mlの溶解量を示すことを特徴とする<1><2>いずれか1記載の非晶質セフジトレン ピボキシル  
 <4> セフジトレン ピボキシル溶液を低溶解性有機溶媒で沈殿することにより得られた<1>~<3>いずれか1記載の非晶質セフジトレン ピボキシル  
 <5> セフジトレン ピボキシルの酢酸エチル溶液をイソプロピルエーテルで沈殿することにより得られた<4>記載の非晶質セフジトレン ピボキシル  
 <6> セフジトレン ピボキシル溶液を噴霧乾燥することにより得られた<1>~<3>いずれか1記載の非晶質セフジトレン ピボキシル  
 <7> セフジトレン ピボキシル溶液を凍結乾燥することにより得られた<1>~<3>いずれか1記載の非晶質セフジトレン ピボキシル  
 <8> 結晶セフジトレン ピボキシルを粉碎することにより得られた<1>~<3>いずれか1記載の非晶質セフジトレン ピボキシル  
 <9> 昇温速度10°C/分における示差走査熱量曲線において、140°C付近に発熱ピークを有することを特徴とする<8>記載の非晶質セフジトレン ピボキシル  
 <10> <1>~<9>いずれか1記載の非晶質セフジトレン ピボキシルを含有する経口投与用の医薬組成物

に関する。

#### 【0008】

【発明の実施の形態】以下、本発明をさらに詳細に説明する。本発明の非晶質セフジトレン ピボキシルを得るには数種の手段がある。すなわち、有機溶媒沈殿法、噴霧乾燥法、凍結乾燥法、粉碎法などの方法である。本発明において、「セフジトレン ピボキシル溶液」とは、

セフジトレン ピボキシルが溶媒に溶解している状態のものを言う。ここで用いる溶媒としては、セフジトレン ピボキシルを溶解することができる溶媒であれば特に制限はなく、例えばエチレングリコール、プロピレングリコール、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、酢酸エチル、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロメタンなどから選ばれる一種または二種以上の混合溶媒が挙げられるが、特に酢酸エチルが好ましい。

【0009】有機溶媒沈殿法は、セフジトレン ピボキシル溶液を低溶解性有機溶媒中に添加して非晶質セフジトレン ピボキシルを沈殿させるものである。具体的にはセフジトレン ピボキシル溶液を5~30% (w/v) になるまで濃縮し、その濃縮液を低溶解性有機溶媒中に添加して非晶質セフジトレン ピボキシルを沈殿せしめる。ここで低溶解性有機溶媒とは、溶解溶媒よりも溶解性が低い有機溶媒であれば特に制限はなく、例えばトルエン、ベンゼン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、ジエチルエーテル、メチルエチルエーテル、イソプロピルエーテルなどが挙げられるが、特にイソプロピルエーテルが好ましい。沈殿物を常法により汎過、洗浄、乾燥後、必要に応じて再沈殿、汎過、乾燥を行い、非晶質セフジトレンピボキシルを得る。

【0010】噴霧乾燥法は、セフジトレン ピボキシル溶液を温風中に噴霧して短時間に乾燥することにより非晶質セフジトレン ピボキシルを得るものである。凍結乾燥法は、セフジトレン ピボキシル溶液を急速凍結した後、減圧下で乾燥することにより非晶質セフジトレン ピボキシルを得るものである。

【0011】次に粉碎法について述べる。粉碎法は、結晶セフジトレン ピボキシルを非晶質になるまで粉碎することを特徴としている。本発明で用いる粉碎機としては、機械的に圧壊、摩擦して微粒子化する機能を有するものであれば特に制限はなく、例えば振動ポールミル、回転型ポールミル、振動ロッドミル、ハンマーミル、ピンミル、マイクロス等が挙げられる。また、凍結粉碎法や、エクストルーダーを利用した粉碎なども利用可能である。結晶セフジトレン ピボキシルを非晶質になるまで粉碎するのに要する時間は、使用する粉碎機種、粉碎動力の大きさ、対象物の全重量、添加剤の種類と添加割合等により変動するが、数十分から数時間の範囲にある。結晶セフジトレン ピボキシルを上記粉碎機などで粉碎すると、容易に非晶質セフジトレン ピボキシルが得られる。本法によれば、結晶セフジトレン ピボキシルを原料として用いるので、高純度の非晶質セフジトレン ピボキシルを得ることが可能である。

【0012】本発明の非晶質セフジトレン ピボキシルの性質は、次の通りである。すなわち、粉末X線回折によると、結晶セフジトレン ピボキシルは鋭い回折ピー

クを有しているのに対し、本発明の非晶質セフジトレーン ピボキシルは回折ピークを有さず、全体が非晶質であることが示された。また、赤外スペクトルを用いて分析したところ、結晶セフジトレーン ピボキシルは  $1749\text{ cm}^{-1}$  付近にピークを有さないのに対し、本発明の非晶質セフジトレーン ピボキシルは  $1749\text{ cm}^{-1}$  付近にピークを有することが判明した。本発明の非晶質セフジトレーン ピボキシルの溶解性は、結晶セフジトレーン ピボキシルに比べて著しく改善されている。具体的には、 $25^{\circ}\text{C}$  の 1% のヒドロキシプロビルセルロース含有プリントン・ロビンソン緩衝液 (pH 4.0 ~ 7.0) に対し、結晶セフジトレーン ピボキシルは  $2\mu\text{g}/\text{mL}$  程度しか溶解しないのに対し、本発明の非晶質セフジトレーン ピボキシルは  $40\sim80\mu\text{g}/\text{mL}$  の良好な溶解性を示す。

【0013】なお、結晶セフジトレーン ピボキシルの熱に対する安定性を示差走査熱量計 (DSC) により調べた結果、昇温速度  $10^{\circ}\text{C}/\text{分}$  における DSC 曲線において  $210^{\circ}\text{C}$  付近に分解を伴う融解吸熱ピークを認めることが示された。一方、粉碎法により得られた非晶質セフジトレーン ピボキシルは、昇温速度  $10^{\circ}\text{C}/\text{分}$  における DSC 曲線において、 $140^{\circ}\text{C}$  付近に発熱ピークを有し、結晶に転移する。更に加熱を続けると、 $200^{\circ}\text{C}$  付近に吸熱を示し、融解する。

【0014】本発明の非晶質セフジトレーン ピボキシルは、そのまま薬剤として用いることもできるが、本発明の非晶質セフジトレーン ピボキシルは添加剤を含有しないので、所望する量と種類の賦形剤、結合剤、崩壊剤、着色剤などを用いて、粉末、顆粒、錠剤、丸剤、カプセル剤などの製剤として使用することが可能である。前記賦形剤、結合剤、崩壊剤、着色剤などは、製剤の形態に応じて一種または二種以上使用できる。

【0015】賦形剤としては、例えば、乳糖、コーンスターチ、ショ糖、ブドウ糖、カオリין、タルク、結晶セルロース、マンニトール、軽質無水ケイ酸、塩化ナトリウム、炭酸カルシウム、L-システィンなどが挙げられ、結合剤としては、例えば、アルファー化デンプン、部分アルファー化デンプン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロビルセルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレート、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリビニルピロリドン、フルラン、デキストリン、アラビアゴムなどが挙げられる。また、崩壊剤としては、例えば、アルギン酸ナトリウム、寒天末、カルボキシメチルセルロースカルシウム、デンプン類、クロスリンクドカルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスリンクドインソルブルポリビニルピロリドン、ポリオキシソルビタン脂肪酸エステル類などが挙げられる。着色剤としては、例えば、酸化チタン、ベンガラ、タル色素などが挙げら

れる。

【0016】なお、セフジトレーン ピボキシルの製剤としては、例えばシクロデキストリン (特公平6-78234)、ヒドロキシプロビルセルロース (特開平7-17866)、カゼインナトリウム (W097/13516) などが知られている。したがって当業者であればこれらの記載をもとに適宜賦形剤、結合剤、崩壊剤、着色剤などを選択し、常法により実質的に同じ生物学的活性を有する医薬製剤を得ることは容易に可能である。

【0017】

【実施例】以下に実施例を示し本発明を詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 実施例1 粉碎

結晶セフジトレーン ピボキシル  $3.0\text{ g}$  を酸化アルミニウム製の粉碎容器に入れ、ボールミル (CMT モデル TI-200) で 30 分間粉碎し、非晶質セフジトレーン ピボキシル  $2.8\text{ g}$  を得た。

#### 【0018】実施例2 噴霧乾燥

$300.0\text{ g}$  のセフジトレーン ピボキシルを  $18\text{ L}$  のジクロロメタンに溶解し、セフジトレーン ピボキシル溶液を調製した。L-8型スプレードライヤー (大川原化工機) を用い、熱風入口温度  $100^{\circ}\text{C}$  にて噴霧乾燥した。溶液の供給速度は  $100\text{ ml}/\text{min}$ 、アトマイザーの回転速度は  $15000\text{ rpm}$  とした。非晶質セフジトレーン ピボキシル  $217.2\text{ g}$  を得た。

#### 【0019】実施例3 凍結乾燥

R2L-50型凍結乾燥機 (共和真空技術) を用い、 $10\%$  のセフジトレーン ピボキシルを含有するジオキサン溶液を  $-40^{\circ}\text{C}$  で急速凍結した後、減圧 ( $3 \times 10^{-2}\text{ mmHg}$ ) して溶媒を昇華させ、非晶質セフジトレーン ピボキシル  $92.4\text{ g}$  を得た。

#### 【0020】実施例4 有機溶媒沈殿

$48.3\text{ g}$  のセフジトレーン ピボキシルを  $560\text{ ml}$  の酢酸エチルに溶解し、セフジトレーン ピボキシル溶液を調製した。該溶液を  $210\text{ ml}$  に濃縮後、 $915\text{ ml}$  のイソプロピルエーテル中に攪拌しながら加え、 $5^{\circ}\text{C}$  で 14 時間ゆっくり攪拌した。次いで析出した粉末を沪取してイソプロピルエーテルにて洗浄し、減圧下に乾燥した。得られた乾燥物をイソプロピル／水 =  $1/4$  の溶媒に添加し、沈殿物を沪過乾燥することにより非晶質セフジトレーン ピボキシル  $43.9\text{ g}$  を得た。

#### 【0021】試験例1 粉末X線回折

結晶セフジトレーン ピボキシル、及び上記実施例1~4 で得られた物質について、X線回折装置 (モデル RINT 2000、リガク) を用い測定した。結果の粉末X線回折図を、図1、2に示す。結晶セフジトレーン ピボキシルは鋭い回折ピークを有しているが、上記実施例で得られた物質は回折ピークを有さず、全体が非晶質であることが示された。

#### 【0022】試験例2 赤外スペクトル

結晶セフジトレン ピボキシル、及び上記実施例1～3で得られた非晶質セフジトレン ピボキシルについて、IRスペクトロメーター（モデルFT/IR-230、JASCO）を用い、臭化カリウム鏡剤法により測定した。結果の赤外スペクトルを、図3に示す。結晶セフジトレン ピボキシルは1749cm<sup>-1</sup>付近にピークを有さないが、本発明の非晶質セフジトレン ピボキシルは1749cm<sup>-1</sup>付近にピークを有することが判明した。

#### 【0023】試験例3 溶解試験

結晶セフジトレン ピボキシル、及び上記実施例1～3で得られた非晶質セフジトレン ピボキシルについて、溶解試験を行った。すなわち、日局12通則24記載の方法に従い、各試料を1%のヒドロキシプロピルセルロースを含有するpH1.5のクラーク・ラブス緩衝液、及びpH2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0のプリントン・ロビンソン緩衝液に25°Cで懸濁させた。ろ過後、ろ液の一定量を量り、アセトニトリルで希釈し、液体クロマトグラフ法によりセフジトレン ピボキシルの溶解量を測定した。pHと溶解量との関係を示すグラフを図4に示す。結晶セフジトレン ピボキシルの溶解量はpH1.5で470μg/ml、pH2.0で60μg/mlなのに対し、本発明の非晶質セフジトレン ピボキシルはpH1.5で5900～6000μg/ml、pH2.0で1270～1570μg/mlと良好な溶解性を示した。また、pH4.0～7.0の領域においても結晶セフジトレン ピボキシルの溶解量が僅か2～3μg/mlなのに対し、本発明の非晶質セフジトレン ピボキシルは40～80μg/mlと著しく改善されていることが判明した。

#### 【0024】試験例4 热分析

結晶セフジトレン ピボキシル、実施例1で得られた粉碎による非晶質セフジトレン ピボキシルについて、熱に対する安定性を示差走査熱量計（モデルDSC3100、MACサイエンス）により調べた。結果のDSC曲線を、図5に示す。結晶セフジトレン ピボキシルは昇温速度10°C/分におけるDSC曲線において206～215.7°Cに分解を伴う融解吸熱ピークを認めた。一方、実施例1で得られた粉碎による非晶質セフジトレン ピボキシルは、昇温速度10°C/分におけるDSC曲線において、140°C付近に発熱ピークを有し、結晶に転移する。更に加熱を続けると、200°C付近に吸熱を示し、融解することが示された。

#### 【0025】製剤例1

実施例1で得られた粉碎物（非晶質セフジトレン ピボキシル）130g、及びヒドロキシプロピルセルロース（タイプL）260gを混合し、散剤を製造した。

#### 【0026】製剤例2

実施例2で得られた噴霧乾燥物（非晶質セフジトレン

ピボキシル）130g、ヒドロキシプロピルセルロース（タイプL）260g、クロスカルメロースナトリウム130g及びステアリン酸マグネシウム3gを加えて混合し、カプセル充填してカプセル剤1000個を製造した。

#### 【0027】製剤例3

実施例3で得られた凍結乾燥物（非晶質セフジトレン ピボキシル）130g、β-シクロデキストリン260g、ヒドロキシプロピルセルロース5g、D-マンニトール103g、リンゴ酸195g及びポリエチレングリコール脂肪酸エステル7gの均一粉末を常法により湿式造粒して細粒化し、細粒剤を製造した。

#### 【0028】製剤例4

実施例4で得られた有機溶媒沈殿物（非晶質セフジトレン ピボキシル）130g、カゼインナトリウム130g、D-マンニトール17g、クロスカルメロースナトリウム135gを混合して均一な粉末混合物を得た。この粉末混合物に適量の水を加えて常法で造粒した。得られた顆粒を次に滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを加え常法で圧縮成形し、錠剤100錠を製造した。

#### 【0029】

【発明の効果】本発明によれば、添加物を含有しない非晶質セフジトレン ピボキシルを容易な方法で得ることができる。本発明による非晶質セフジトレン ピボキシルは溶解性が良好であり、経口投与された時に高い治療有効性を示す。また、本発明の医薬組成物は安定であり、経口投与用の製剤として有用である。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】 a) 未処理物（結晶セフジトレン ピボキシル）；b) 実施例1で得られた粉碎物；c) 実施例2で得られた噴霧乾燥物；d) 実施例3で得られた凍結乾燥物の粉末X線回折図である。

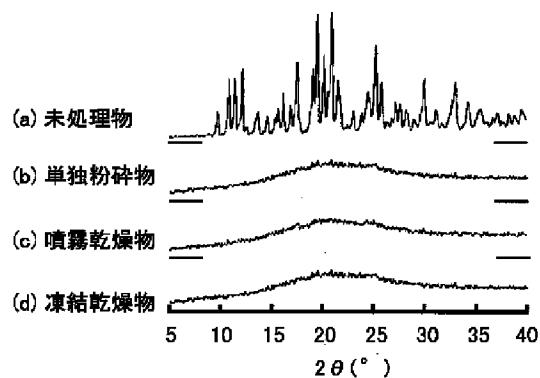
【図2】 実施例4で得られた有機溶媒沈殿物の粉末X線回折図である。

【図3】 a) 未処理物（結晶セフジトレン ピボキシル）；b) 実施例1で得られた粉碎物；c) 実施例2で得られた噴霧乾燥物；d) 実施例3で得られた凍結乾燥物の赤外スペクトルである。

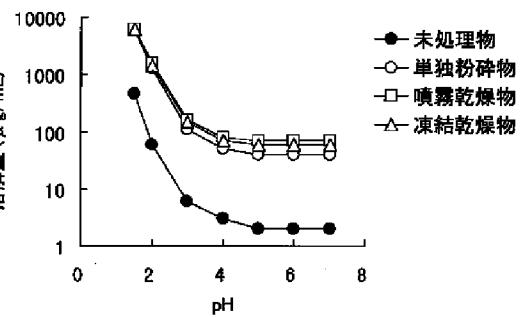
【図4】 ヒドロキシプロピルセルロースを含有する各種溶液中のセフジトレン ピボキシルの溶解量を示すグラフである。黒丸は未処理物（結晶セフジトレン ピボキシル）、白丸は実施例1で得られた粉碎物、白四角は実施例2で得られた噴霧乾燥物、白三角は実施例3で得られた凍結乾燥物を表わす。

【図5】 未処理物（結晶セフジトレン ピボキシル）；b) 実施例1で得られた粉碎物のDSC曲線である。

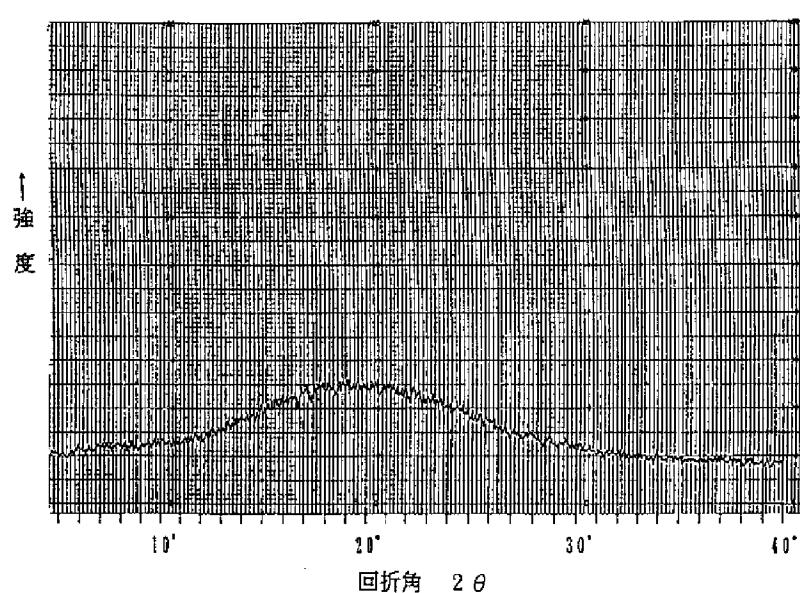
【図1】



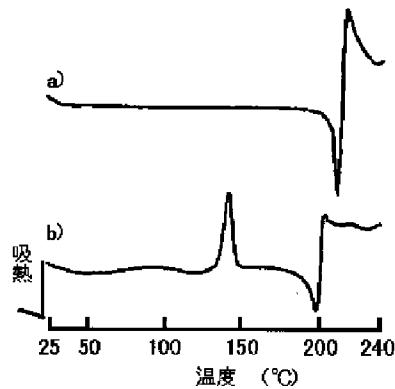
【図4】



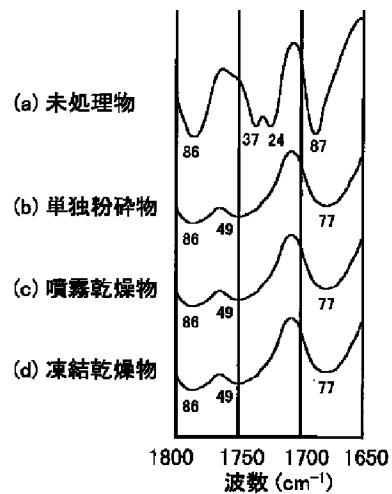
【図2】



【図5】



【図3】



---

フロントページの続き

(72)発明者 山本 恵司  
千葉県千葉市若葉区みつわ台5-12-1-  
505

Fターム(参考) 4C075 BB02 CC02 CC17 CC30 CC45  
CD04 DD02 DD30 DD45 EE02  
EE11 FF01 GG01 HH01 LL01  
MM82  
4C086 AA02 AA04 CC12 MA01 MA04  
MA52 NA11 ZB35